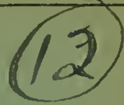
Quatrième année. Tome IV.



BULLETIN
DE
L'INSTITUT PASTEUR

REVUES ET ANALYSES

DES TRAVAUX DE BACTÉRIOLOGIE, MÉDECINE, BIOLOGIE GÉNÉRALE, PHYSIOLOGIE, CHIMIE BIOLOGIQUE

dans leurs rapports avec la

MICROBIOLOGIE

Publication bi-mensuelle

EXTRAIT

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain (6e)

Le BULLETIN DE L'INSTITUT PASTEUR paraît le 15 et le 30 de chaque mois.
Il forme tous les ans un volume de plus de 1000 pages.
Prix de l'abonnement : **Paris, 22 fr. : Départements et Union postale, 24 fr.**

EXTRAIT du *Bulletin de l'Institut Pasteur*, tome IV,
nº 20, 30 octobre 1906.

LES INOCULATIONS ANTIPESTEUSES

Par W. M. Haffkine.

Après un intervalle de 60 ans pendant lequel les plaines de l'Hindoustan étaient restées indemnes de la peste, la maladie apparut, à l'automne de 1896, dans la ville de Bombay et de là se répandit graduellement sur une vaste partie du territoire indien. Depuis 1896 jusqu'à l'année dernière, les statistiques officielles enregistrèrent 4.059.800 décès dus à cette maladie. A ce chiffre il faut ajouter celui des décès qui échappèrent à l'enregistrement, et dont le total, en bien des endroits, dépassa plusieurs fois celui des décès connus. Dès les premiers jours de son apparition à Bombay, il fut évident que les mesures dites générales seraient absolument impuissantes à influencer la marche de l'épidémie. On conçoit dès lors combien il était important de trouver un moyen susceptible d'assurer une immunité vis-à-vis de ce fléau.

Or, les expériences de laboratoire pouvaient faire espérer une guérison facile de cette maladie, mais étaient décourageantes quant à l'immunisation active. Les animaux naturellement sensibles à la peste, tels que le singe, le rat, le cobaye, se montraient réfractaires à la plupart des méthodes vaccinales, ou ne se laissaient immuniser que par des moyens inapplicables à l'homme, ou qui n'étaient pas pratiques dans les conditions de l'épidémie, ou bien demandaient un traitement étendu sur plusieurs semaines et même plusieurs mois.

La maladie se propageait avec une certaine lenteur, mais irrésistiblement, et envahissait peu à peu des villes et surtout de nombreux petits villages où se réfugiaient les habitants qui

désertaient les villes atteintes. La possibilité de combattre le fléau à l'aide d'une armée de bactériologistes capables de préparer et de manier des cultures vivantes, et de se transporter partout où l'épidémie apparaissait, était hors de question. Il fallait chercher du côté de préparations chimiques ou mortes, qui pussent être envoyées à distance et fournies à tout opérateur, aussi bien qu'être gardées en réserve pendant de longs intervalles, jusqu'à ce qu'un mouvement favorable à la vaccination saisît les populations affectées. Je dirigeai donc mes efforts en tenant compte de ces conditions. J'essayai des cultures artificielles, du sang, des épanchements et de la pulpe d'organes d'animaux morts pesteux, et j'étudiai l'effet de différents moyens de stérilisation : chauffage, dessiccation, chloroforme, phénol, acide lactique, essences. La préparation que je trouvai de beaucoup la plus efficace fut la pulpe d'organes stérilisée par dessiccation ; mais elle était très dangereuse à employer. A la température de Bombay, les organes des animaux mourant de la peste étaient rapidement envahis par des microbes intestinaux que la dessiccation et les procédés chimiques appliqués ensuite à la pulpe épargnaient. Souvent la poudre desséchée se montrait stérile à la culture, mais contenait des microbes pesteux vivants, qui se développaient dans l'organisme animal. Quelquefois la pulpe tuait sans que je pusse découvrir de microbes dans le cadavre.

La chloroformisation et la stérilisation par les essences donnaient lieu à des échecs analogues. La stérilisation *de cultures* par la chaleur était le procédé le plus simple et le plus sûr ; mais malheureusement il enlevait au virus presque tout pouvoir immunisant. La température de 52° à 55° C. suffit pour tuer le bacille pesteux en tube à essai, déjà au bout d'un quart d'heure. Pour la stérilisation de grandes masses de cultures, en récipients volumineux, dans des bains-marie qui mesuraient environ un mètre cube, et qui devaient être surveillés par des aides peu expérimentés, je ne croyais pas possible d'opérer avec des températures au-dessous de 65°, et de fixer la durée du chauffage à moins d'une heure. Des cultures ainsi rendues inoffensives ne protégeaient plus le cobaye, ni le singe, ni le rat sauvage ; et il n'y avait que le lapin, déjà naturellement peu sensible à la peste, qui en acquérait encore une certaine immunité.

Je décidai cependant d'étudier l'effet de telles cultures chez l'homme.

Le résultat se montra satisfaisant. La préparation qui promettait le moins se dévoila comme le véritable moyen d'enrayer les ravages de la maladie dans les populations atteintes.

Les expériences par lesquelles ce résultat fut établi font l'objet de la présente revue.

* * *

En abordant les études en question, j'avais tout d'abord à déterminer la forme sous laquelle j'allais préparer ma lymphe vaccinale. A ce sujet, mon parti fut pris dès le début ; je m'étais proposé notamment de donner la préférence, à titre d'essai, à des cultures vieilles en milieu liquide, et voici pourquoi. L'étude des vaccinations contre le choléra m'avait montré que, dans le cas de cette dernière maladie, l'immunisation à l'aide des corps de microbes vivants, recueillis, immédiatement avant l'inoculation, de cultures jeunes sur gélose, diminuait le nombre des attaques, mais ne changeait pas la gravité de la maladie dans les cas où celle-ci se déclarait ultérieurement. J'interprétai ce fait comme résultant de la production d'une immunité antimicrobienne et non antitoxique. Les produits de filtration de cultures de peste produisaient rarement, chez les animaux, un effet appréciable au point de vue de l'immunisation. Nonobstant, je fis la conjecture que peut-être, en combinant les corps de microbes avec les produits accumulés dans le liquide de vieilles cultures, j'arriverais, dans cette maladie, à la production chez l'homme d'une immunité combinée. J'ai donc commencé par étudier les meilleurs procédés à employer pour obtenir des récoltes abondantes en milieux liquides : ce furent les cultures dans du bouillon peptonisé, additionné d'une trace de matières grasses. Puis j'ai recherché les moyens de diagnostiquer avec sûreté le bacille de la peste, afin de m'assurer contre des substitutions accidentelles qui pourraient se produire, dans l'atmosphère humide et chaude de l'Inde, au cours des cultures prolongées. Ces moyens furent trouvés dans les formes d'involution que prennent des bacilles récemment isolés de malades et ensemencés dans de vieux tubes de gélose partiellement desséchés ; puis dans l'aspect macroscopique d'une culture sur gélose sèche quand celle-ci est ensemencée d'une culture en bouillon ; et surtout dans la « *formation en stalactites* », qui est obtenue dans du bouillon étuvé en état d'immobilité absolue.

Je fis les cultures à la température ordinaire de Bombay, c'est-

à-dire à environ 27° C., les prolongeant jusqu'à cinq à six semaines. Pendant ce temps, leur activité pathogène se modifiait d'une façon qui n'était pas égale pour des microbes d'origines différentes. Je décidai donc d'évaluer l'activité de chaque série de cultures à *la fin de son séjour à l'étuve*, et de mesurer ses propriétés, dans cet état de vieillissement, non plus par l'effet sur de petits animaux, mais par la réaction provoquée chez l'homme par la lymphe définitivement préparée. Le microbe étant tué, ce n'était plus son pouvoir de multiplication ni sa faculté de produire des toxines dans l'organisme animal qu'il fallait déterminer, mais bien la proportion de produits qui s'étaient formés dans la matière, et la dose à laquelle ces produits devaient être employés. Pour commencer, je fixai cette dose à la quantité maxima qui, injectée à l'homme, *ne produisait pas une dépression sensible de son état physiologique général.*

Un des enseignements que j'avais tirés de la vaccination anticholérique était que la température de réaction vaccinale offrait un indice rapide et sûr pour mesurer cet état ; que celui-ci variait chez différents individus ; et qu'en fixant le maximum de réaction à la production d'une température *moyenne* de 101° F (38° 1/3 C), et en ne dépassant jamais la dose qui produisait, chez environ un tiers de sujets, une température au-dessus de 102° F (env. 39° C), j'étais dans les limites désirées. Une douzaine d'inoculations étaient nécessaires pour renseigner.

La dose ainsi fixée donnait, dans des cas exceptionnels, observés une fois sur 200 ou 300, une température maximale de 40° C. Celle-ci baissait en 4 ou 5 heures, sans laisser trace de mauvais effets. En général, la réaction durait en moyenne 48 heures ; mais plus elle était élevée, plus rapidement elle tombait.

Le 10 janvier 1897, je me soumis à la première opération avec cette lymphe prophylactique. On me l'injecta sous la peau en deux piqûres, à la dose de 5 cc. chacune, au niveau des flancs droit et gauche. La dose que je fixai ultérieurement pour cette même lymphe fut de 2 cc. 1/2 ; de sorte que, dans ce premier essai, je reçus d'emblée ce qui représenta plus tard quatre doses normales. Les symptômes ressentis rappelèrent de très près ceux qui suivent la vaccination anticholérique, et revêtirent le caractère d'une indisposition aussi passagère que celle-ci, bien qu'elle fût plus sévère à cause de la dose. Une rougeur avec tuméfaction douloureuse se produisit au point d'injection ; les ganglions

superficiels voisins se tuméfièrent et devinrent sensibles à la pression ; un état fébrile, avec le cortège de symptômes concomitants, céphalalgie, sécheresse de la bouche, lassitude et malaises généraux, s'établit. L'indisposition dura, en disparaissant graduellement, environ une semaine, mais l'état le plus désagréable fut atteint entre 24 et 48 heures. Je ne fus cependant pas obligé de modifier l'ordre de ma vie, et je vaquai comme à l'ordinaire à mon travail habituel.

Mon exemple fut suivi par le personnel de mon laboratoire, par le principal et les professeurs de l'Ecole de médecine, et par un certain nombre de notabilités européennes et indigènes. Dans le courant de ce mois de janvier, plusieurs centaines de personnes se soumirent graduellement à mon traitement, ce qui m'offrit le moyen d'observer son effet sur des sujets des deux sexes, de tout âge et de toute constitution ; de sorte que, vers la fin du mois, lorsqu'une épidémie assez grave atteignit les prisonniers détenus dans la Maison Correctionnelle (*His Majesty's House of Correction*) de Byculla, à Bombay, je pus leur offrir de les traiter. Cette offre fut acceptée par un certain nombre.

Le *modus operandi* suivi dans cette première expérience fut dépassé, quant à la perfection de certains détails, dans des expériences faites plus tard ; mais ces détails n'étaient pas essentiels. Généralement parlant, l'expérience de Byculla fut aussi minutieusement précise et complète que la plus précise des études expérimentales qu'il m'avait été donné de parfaire à l'intérieur d'un laboratoire ; et certainement jamais jusqu'alors je n'étais arrivé à établir, en si peu de temps, des faits aussi inébranlables et d'un tel intérêt vital.

Ce qui m'aida, ce fut que je me rendis à Byculla avec des questions nettement posées, qui s'étaient présentées à moi, dans le courant des années d'études faites sur la vaccination cholérique. Je croyais voir clairement et la façon d'obtenir des réponses par une étude d'une épidémie naturelle, et les moyens d'obvier à des déceptions possibles.

Il s'agissait d'un groupe d'individus vivant dans une étroite communauté, et parmi lesquels il y avait vraisemblablement des personnes déjà infectées, incubant la peste, et d'autres qui allaient peut-être contracter l'infection ce jour même ou les jours immédiatement suivants. L'inoculation allait les mettre dans un état maladif qui durerait plusieurs jours. Aggraverait-elle la

condition des individus déjà infectés ? Augmenterait-elle la sensibilité des autres ?

La question principale était de savoir si la forme du virus que j'avais choisi allait produire chez l'homme quelque immunité, ou si l'homme se conduirait comme les autres animaux sensibles à la peste. Quelle dose fallait-il essayer pour cela ? Devais-je la partager en plusieurs injections espacées dans le temps ? Fallait-il éviter les muscles, ou au contraire aller jusqu'à leur profondeur comme nous l'avons pratiqué en certaines occasions, avec une grande atténuation des symptômes vaccinaux ? Combien de temps fallait-il pour qu'un effet d'immunisation se produisît, et était-il prudent de tenter une démonstration au moment où l'épidémie avait déjà fait un certain progrès? L'effet sera-t-il d'une durée appréciable, malgré l'emploi d'un virus tué, et suffira-t-il pour la durée probable de l'épidémie ?

Je me doutais approximativement de ce que les réponses à ces questions allaient être ; mais les expériences sur les petits animaux n'étaient pas propres à donner une solution ; elles étaient plutôt de nature à égarer les conclusions.

Au moment où apparut la peste dans la Maison Correctionnelle, celle-ci contenait 346 personnes des deux sexes ; il n'y avait ni enfants, ni vieillards, et à part quelques malades qui étaient isolés à l'hôpital et formaient un groupe à part, que l'épidémie n'avait pas atteint, il n'y avait pas d'infirmes parmi les prisonniers. Tous étaient des gens bien nourris, également bien vêtus, menant une même existence partagée entre le travail obligatoire et le repos. Avant la date des inoculations (30 janvier 1897), il y avait eu parmi eux 9 cas de peste, dont 5 mortels. Dans la matinée du 30 janvier, avant qu'on procédât aux opérations, 6 nouveaux cas se produisirent, dont 3 se terminèrent plus tard par la mort. Les vaccinations furent pratiquées dans l'après midi, et 154 individus sur 337 s'y soumirent. Parmi les 154, se trouva un homme qui était, à mon insu, porteur d'un bubon pesteux ; et chez deux autres, des bubons se développèrent le soir même, quelques heures après l'inoculation. Ces trois cas se terminèrent aussi par la mort comme trois des cas de non inoculés. attaqués dans la matinée.

Le tableau ci-dessous indique jour par jour les évènements qui furent observés chez les inoculés et les non inoculés dès le lendemain des vaccinations, durant les sept jours que l'épidémie se prolongea après cette date.

	Non inoculés	Cas	Morts	Inoculés	Cas	Morts
1er jour (31 janvier). .	177	2	1	151	1	»
2e jour (1er février). .	172	1	1	150	»	»
3e jour (2 février) . .	173	1	1	146	»	»
5e jour (4 février) . .	171	1	1	146	»	»
6e jour (5 février) . .	169	2	1	146	»	»
7e jour (6 février) . .	169	5	1	146	1	»
Moyenne. . . .	172	12	6	147	2	0

Tous les jours de cette semaine, excepté le quatrième, il y eut dans la prison de nouveaux cas. Seulement, alors que, parmi les 172 non inoculés, on enregistra 12 nouvelles attaques avec 6 issues mortelles, parmi les 147 inoculés, on n'en constata que deux, qui guérirent.

Chacun des prisonniers inoculés avait reçu sous la peau 3 cc. de culture ; tous montrèrent, pendant la nuit, les symptômes vaccinaux ; et ces symptômes se confondant facilement avec ceux de la peste, on ne sut pas précisément, durant les deux ou trois jours qui suivirent, s'il n'y avait pas parmi eux, et en quel nombre, des attaques de la maladie vraie. Tous cependant, excepté un, mentionné plus haut, furent hors de danger dès le troisième jour. Le cas dans lequel des symptômes authentiques de peste se montrèrent le lendemain de l'inoculation guérit une semaine plus tard. Par conséquent, à aucun moment les inoculés ne manifestèrent une réceptivité vis-à-vis de la peste plus grande que leurs témoins, les non inoculés. Bien plus, on sait que, dans la peste, la période d'incubation est généralement de cinq jours, et qu'elle peut aller jusqu'à dix jours, et probablement même au delà. Parmi les témoins, il y eut, comme nous avons vu, 12 personnes qui présentèrent des symptômes de peste pendant la semaine qui suivit les inoculations. Au commencement de cette semaine, la plupart d'entre eux, sinon tous, étaient donc en état d'incubation. Comme les deux catégories de prisonniers formaient avant les inoculations un groupe absolument homogène, et vivaient, aussi bien avant qu'après, dans des conditions identiques, on est conduit à admettre que, parmi les vaccinés, il y eut aussi, au commencement de la semaine, un nombre proportionnel, ou à peu près, de sujets infectés, en incubation de la maladie. Il résulte du tableau ci-dessus que, par le fait d'avoir été inoculés, l'état de ces individus ne se trouva

point aggravé, et que les attaques qu'ils paraissent avoir incubées, en partie avortèrent, en partie furent atténuées.

Par contre, les trois personnes dont une avait déjà manifesté des symptômes de la maladie, et les deux autres allaient en produire 2 ou 3 heures après, ne reçurent pas de bénéfice de leur inoculation.

Cette première étude fut donc pleine d'enseignements et montra que l'homme faisait exception entre les animaux naturellement sensibles à la peste, en ce qu'il était capable de se vacciner par une opération qui était inefficace pour ceux-là ; que j'avais deviné juste en fixant la dose de la lymphe dont je me suis servi, à 3 cc. ; que cette immunisation, une fois établie, se traduisait non seulement par la diminution du taux de morbidité comme dans la vaccination anti-cholérique, mais encore par l'atténuation de la maladie dans les cas survenant ; que je n'avais pas eu tort en opérant en plein milieu d'une épidémie, car l'effet de l'immunisation ne se fit pas attendre plusieurs semaines, comme chez certains animaux, mais se fit sentir 12 à 24 heures après l'inoculation, et ne porta en aucun moment le moindre préjudice aux opérés (1).

Bien entendu, ces conclusions ne furent d'abord tirées que d'une façon provisoire.

Une longue série d'expériences suivit. L'échelle de celles-ci s'élargit peu à peu, au fur et à mesure que la certitude des résultats s'affermissait ; graduellement, elles comprirent de petits villages, des unités militaires, des villes de quelques milliers, puis de plusieurs dizaines de milliers d'habitants, puis enfin des districts entiers peuplés de millions d'habitants. L'enseignement fourni par l'expérience de Byculla s'en trouva rapidement confirmé.

*
* *

Pour la précision de l'étude, rien évidemment ne vaut une maison de détention. Aussi m'empressai-je d'accepter les invitations d'intervenir, ou d'offrir mon aide spontanément, chaque fois que la maladie faisait son apparition dans un de ces établissements.

(1) C'était la première fois que l'effet d'un vaccin tué était mis à l'étude, et je ne possédais aucune indication relative à la durée probable de l'immunité qu'il conférait. Je m'efforçai donc d'obtenir, pour les premières années d'expériences, que l'inoculation fût répétée au moins une fois après un intervalle d'une semaine, en variant la dose suivant la sensibilité du sujet. L'application de ce plan fut laissée au jugement des opérateurs, et la pratique l'a peu à peu presque entièrement éliminé.

A la fin de décembre 1897, des cas se déclarèrent dans la Prison Commune d'Umarkadi (*Umarkadi Common Jail*), la seconde des deux maisons de ce genre qui existent à Bombay.

Cette fois, environ 8 000 individus avaient déjà été inoculés parmi la population libre de Bombay; les prisonniers en avaient entendu parler et étaient tous prêts à s'y soumettre. Mais le traitement était considéré par la majorité des médecins, et par moi-même, comme étant encore à l'étude ; et il fut décidé de ne permettre qu'à la moitié des prisonniers de se faire traiter. Le 1er janvier 1898, tous, — hommes et femmes, — furent amenés dans la cour de l'établissement et invités à s'asseoir en rangs parallèles, en tel ordre qu'il leur plairait Cela fait, j'inoculai *un individu sur deux*. Ce procédé constitua un progrès sur celui suivi à Byculla, où les conditions ne m'avaient pas encore rendu maître du plan à suivre. Les inoculés devaient être exemptés de tout ouvrage pendant les deux jours suivants ; il fut donc décidé d'exempter aussi les autres, afin de ne rien omettre de ce qui pouvait rendre les conditions égales pour les deux catégories. Cette précaution aussi avait été omise à Byculla. L'opération terminée, les inoculés et les non inoculés s'en allèrent donc reprendre leurs places dans les casernes, et continuèrent à avoir la même nourriture, les mêmes vêtements, et, à partir du troisième jour, le même genre et les mêmes heures de travail et de repos.

Avant le 1er janvier, jour des inoculations, il y avait eu dans la prison trois cas de peste, tous les trois mortels. Des cas continuèrent ensuite à se produire pendant 30 jours. La Prison Commune contient des prisonniers condamnés à de courtes peines, et pendant les 30 jours d'observation, quelques-uns, principalement parmi les non-inoculés, furent libérés. Voici le bilan des cas qui se produisirent dans le reste : 127 non-inoculés, restés en observation, offrirent 10 cas avec 6 morts.

147 inoculés : 3 cas, mais aucune mort.

Les nombres 127 et 147 représentent la moyenne des personnes qui sont restées dans la prison jusqu'à la fin de l'épidémie.

Depuis cette expérience, dans un certain nombre de prisons de la Présidence de Bombay, la pratique fut adoptée d'inoculer la population entière aussitôt qu'un cas de peste s'y produisait ; dans certaines autres, notamment celles situés dans des villes très éprouvées, on plaça l'inoculation anti-pesteuse sur le même

pied que la vaccination anti-varioleuse, c'est-à-dire que, sans attendre l'occurrence d'un cas, on vaccinait tous les prisonniers présents, et on continuait d'inoculer les individus nouvellement admis, en maintenant la population prisonnière en état permanent d'immunisation. Les résultats furent entièrement satisfaisants.

Ainsi, vers la fin d'octobre 1898, la peste ayant envahi la ville de Dharwar, dans la Southern Maratha Country, 3 cas se déclarèrent dans la prison. Le superintendant prit des dispositions pour inoculer les prisonniers graduellement, et vers le 6 novembre, tous, au nombre de 373, avaient subi le traitement. Pendant cet intervalle, deux autres cas se produisirent parmi ceux qui n'avaient pas encore été traités. Ces cinq cas se terminèrent par la mort. Trois jours après la terminaison des inoculations, un prisonnier, qui avait été parmi les inoculés du dernier jour, montra des symptômes de peste, mais s'en rétablit plus tard. Aucun autre cas ne suivit. Tous les nouveaux admis furent ensuite régulièrement inoculés aussitôt arrivés.

Dans la grande Prison Centrale de Yeraoda, près Poona, un cas de peste se produisit le 5 octobre 1900. Le 10, on commença à inoculer les prisonniers et on continua jusqu'au 17; 1.658 individus, c'est-à-dire presque la totalité, subirent l'opération. Dans l'intervalle, 3 autres cas se produisirent, dont deux chez des prisonniers que l'on n'avait pas encore eu le temps d'inoculer, et *un* chez un individu inoculé quatre jours avant. Sur les quatre cas, il n'y eut que l'inoculé qui se rétablit; et l'épidémie s'arrêta là.

Les mêmes résultats furent enregistrés dans la prison de Thana, près Bombay; dans celle de Hyderabad, dans le Sind, etc...

*
* *

Je passe maintenant aux expériences faites dans la population libre.

La plus complète et la plus précise fut la suivante.

Elle eut lieu dans le village d'Undhera, dans le territoire du Prince de Baroda, à quelques heures de Bombay.

Ce village comptait 1.029 habitants, mais de ce nombre 79 étaient tombés victimes de la peste, dans les quelques semaines précédentes. Les médecins de l'Etat avaient déjà inoculé 47 habitants, lorsque le 12 février, après une consultation avec des représentants du village, il fut agréé d'y faire un essai décisif.

Dans ce but, le jour de l'opération, les habitants furent invités à se grouper suivant les quatre quartiers du village et de s'y ranger famille par famille ; ensuite, dans *chacune* de ces dernières, on inocula la moitié des hommes, la moitié des femmes et la moitié des enfants, les nombres impairs d'une famille étant compensés par ceux d'une autre. Quelques-uns de ceux laissés non inoculés insistèrent pour subir l'opération, et vers la fin de la journée, quand on compta le nombre total des inoculés, il s'élevait à 466, tandis que le nombre des non-inoculés était de 437. Avec les 47 inoculés précédemment, la proportion était de 513 inoculés contre 437 témoins.

Des cas de peste continuèrent à se produire pendant 42 jours, et 28 familles en furent atteintes. Quand on fit le bilan, les membres non-inoculés de ces familles se trouvèrent être au nombre de 64, et les inoculés de 71.

Parmi les 64 non-inoculés, il y eut : 27 cas, 26 morts ;

Parmi les 71 inoculés : 8 cas, 3 morts.

Les inoculés de ces familles eurent donc, proportionnellement à leur nombre, 89,65 o/o moins de décès que les non-inoculés.

Le tableau qui suit indique l'intervalle qui s'écoula entre le 12 février, jour des inoculations, et les dates auxquelles des décès eurent lieu parmi les inoculés et les non-inoculés.

3 décès se produisirent parmi des non-inoculés le jour des inoculations et les deux jours suivants.

Nombre de jours après l'inoculation	Morts — Parmi les non-inoculés	Morts — Parmi les inoculés
3	2	0
4	1	0
5	3	0
7	2	0
8	3	0
9	0	1
10	3	0
11	3	0
12	1	1
14	0	1
15	1	0
16	1	0
19	1	0
20	1	0
21	1	0
24	1	0
32	1	0
42	1	0
Totaux	26	3

Entre le troisième et le huitième jour après les inoculations, il y eut donc parmi les non inoculés 11 décès ; parmi les inoculés, le premier décès se produisit le neuvième jour après la date des opérations. L'inoculation a donc eu pour effet, comme dans la prison de Byculla, d'établir une différence pour ainsi dire immédiate entre les inoculés et les non inoculés, différence totalement en faveur des inoculés.

D'autres expériences, avec des résultats analogues, furent faites à Mora, près Bombay ; à Damaon, sur le territoire portugais contigu à la présidence de Bombay ; à Lanowlie, Kirkee, Alibag, Tarrapore, Hubli, Dharwar, Gadag, Ahmednagar, Belgaum, Poona, Aden, la communauté des Khojas à Bombay, etc...

Dans cette dernière ville, l'année dans laquelle le plus grand nombre d'observations fut recueilli, est celle de 1899-1900. Entre septembre 1899 et mai 1900, on pratiqua 163.973 opérations. Le rapport officiel de la municipalité cite de nombreuses enquêtes faites par les médecins municipaux et les fonctionnaires sur la protection obtenue par cette mesure. Un des exemples les plus frappants, et qui fut minutieusement étudié, est celui de la maison n° 201, Cattle Lines, Pilot Bandar, Colaba, où 37 non inoculés eurent 19 cas, 12 mortels ; et 24 inoculés, 1 cas non mortel. D'autres observations citées dans ce rapport se rattachent au bataillon des soldats marins et aux quartiers les plus éprouvés de la cité, et apportent toutes le même témoignage.

Enfin, pendant l'hiver 1902-03, les opérations furent tentées, par le gouvernement du Punjab, dans une vaste agglomération de villages situés dans les districts infectés de cette province. En tout, 505.398 individus furent inoculés durant cette saison. Le gouvernement prit des dispositions minutieuses pour établir les effets de cette mesure. Le rapport officiel publié à Lahore en 1904 contient des détails sur les villages de douze districts où la proportion des inoculés fut la plus grande. Les chiffres suivants résument ces résultats. Le nombre total d'habitants inoculés dans les villages de ces districts, fut de 224.428 ; l'inoculation ayant demandé plusieurs semaines, la moyenne des habitants présents pendant la durée entière de cette épidémie fut de 186.797 ; la population moyenne de non inoculés fut de 639.630.

Parmi les 639.630 non inoculés, se produisirent 49.433 cas (7,7 o/o) et 29.733 décès (4,7 o/o). Proportion des décès aux cas, 60,1 o/o.

Parmi les 186.797 inoculés, il y eut 3.399 cas (1,8 o/o) et 814 décès (0,4 o/o). Proportion des décès aux cas, 23,9 o/o.

Le nombre de cas fut réduit à moins du quart ; la proportion des décès aux cas, au-dessous de la moitié; et la mortalité totale par la peste fut réduite à moins de 1/10 de ce qu'elle fut parmi les non inoculés.

*
* *

Ce fut dans ces dernières opérations dans le Punjab, qu'une comparaison put être faite entre l'effet immunisant des corps de microbes recueillis de cultures sur gélose, et celui de vieilles cultures en bouillon.

En particulier, parmi les inoculés de cette campagne, il y eut un peu moins d'un quart qui furent injectés avec des cultures jeunes de gélose, émulsionnées et chauffées à 65° C. environ un mois avant leur emploi. Le nombre de cas de peste observés parmi ces personnes fut de 905, et de morts 313, ce qui donne une proportion des morts aux cas de 34,6 o/o.

Sur 4.388 cas observés parmi ceux qui reçurent des cultures vieilles en bouillon, il y eut 1.024 décès, ou 23,3 o/o.

Dans les individus non inoculés, il fut enregistré, cette saison, dans la province du Punjab, 320.454 cas avec 193.804 morts, soit une proportion de 60,48 décès pour 100 cas.

Dans les inoculés avec les deux formes de la lymphe prophylactique, une atténuation de la gravité de la maladie fut donc observée ; mais avec les vieilles cultures en milieu liquide, le taux de mortalité (23,3 o/o) baissa plus qu'avec les corps de microbes jeunes macérés dans de l'eau (34,6 o/o).

*
* *

De tous les faits établis par mes expériences sur la peste, ceux qui furent accueillis avec le plus d'incrédulité se rattachaient à la rapidité avec laquelle l'inoculation antipesteuse produit son effet immunisant, et surtout à la possibilité d'arrêter, par cette inoculation. l'incubation de la maladie ou d'influencer favorablement sa marche chez des personnes déjà infectées. Ces résultats furent d'autant plus surprenants qu'il s'agit d'une maladie à période d'incubation relativement courte. Cependant, dans toutes les expériences qui fournirent des données sur ces points, la même conclusion se dégageait et confirmait les déductions faites pour la prison de Byculla.

Ce fut ce fait, avec lequel il se familiarisa de près pendant ses

études sur la vaccination antipesteuse aux Indes, qui amena le docteur Sir A.-E. Wright, alors professeur à Netley, à tenter le traitement de certaines affections à longue durée, notamment la furonculose, la sycose, l'acné, à l'aide de cultures chauffées de staphylocoques.

Dans cette propriété de la lymphe antipesteuse, réside peut-être la condition la plus essentielle de son importance pratique. En effet, s'il s'était trouvé que l'inoculation était dangereuse pour les personnes menacées de près, ou déjà infectées de la peste, il aurait été impossible de pratiquer les opérations dans des localités ou dans des familles où des cas s'étaient déjà produits. Or, c'est précisément dans ces conditions que non seulement l'inoculation est la plus urgente, mais que les populations s'y soumettent avec le plus d'empressement.

*
* *

Il ne me reste plus qu'à signaler un dernier fait relatif à ces inoculations.

Dès les premières observations à Bombay, il parut clair que la race blanche ou européenne était physiologiquement moins sensible à la peste et que la maladie évoluait chez des sujets de cette race avec moins de gravité que chez les indigènes de l'Inde. Il semble que cette propriété des Européens est partagée aussi par les races noires de l'Afrique et peut-être par les Arabes. En moyenne, on peut dire que la proportion des décès aux cas est, chez les Européens, au moins deux fois plus faible que chez les indigènes de l'Inde.

C'est peut-être grâce à cette particularité que la protection conférée par l'inoculation antipesteuse à un Européen paraît être plus grande que celle conférée à un indigène, et que cette protection semble durer plus longtemps. Parmi les Européens inoculés à Bombay et à Sydney, en Australie, un certain nombre contractèrent la peste à différents intervalles après l'inoculation. Chez tous ceux dont j'ai eu connaissance personnellement, ou pour lesquels j'ai lu des rapports, les attaques se terminèrent par la guérison, quelle que fût, — jusqu'ici, — la période écoulée depuis l'inoculation.

Parmi les indigènes inoculés, — (outre une certaine incidence moyenne de cas mortels, qui atteint environ 15 o/o de la mortalité parmi les non inoculés,) — un affaiblissement graduel de l'immunité paraîtrait prendre place. Il nous a été impossible

jusqu'ici de recueillir des observations exactes sur ce point. Les renseignements provenant des villes de Hubli et de Dharwar, et les observations faites à Bombay dans les communautés des Khojas aussi bien que parmi les Parsis, tendent cependant à indiquer qu'une différence en faveur des inoculés continue à se manifester pendant plusieurs années. Les rapports annuels publiés par les autorités communales des Parsis paraissaient en témoigner encore cinq ans après la date des inoculations.

BIBLIOGRAPHIE

W.-M. Haffkine. — The plague prophylactic fluid. *Indian med. Gaz.*, Calcutta, mai 1897, et *British. med. Journ.*, 12 juin 1897.

W.-M. Haffkine and surgeon-major Lyons, I. M. S. — Joint report on the epidemic of plague in Lower Damaon (Portuguese India) and on the effect of preventive inoculation there. *Times of India Press*, Bombay, 1897. et *Ind. med. Gaz.*, janvier 1898.

W.-M. Haffkine. — A lecture on the preventive inoculation against plague. *Times of India Press*, Bombay, janvier 1898.

W. M. Haffkine. — Experiment on the protective inoculation in the epidemic of plague at Undhera, taluka Baroda, February and March, 1898. *Times of India Press*, Bombay, 1898.

W.-M. Haffkine. — Report on the preventive inoculations against plague in the Khoja community of Bombay, during the epidemic of 1897-98. *Government Central Press*, Bombay, 1898.

E.-L. Cappel and surgeon-captain B.-H.-F. Leumann. — Report on plague inoculation at Hubli. *Government Central Press*, Bombay, 1898.

W.-M. Haffkine. — Appendix to E.-L. Cappel and surgeon-captain B.-M.-F. Leumann's report on plague inoculation at Hubli. *Ibidem.*

W.-M. Haffkine and surgeon-major Bannerman. — The testing of Haffkine's prophylactic in plague-stricken communities in India. *Brit. Med. Journ.*, 24 septembre 1898.

Sir Bhalchandra Krishna. — M. Haffkine's plague prophylactic inoculation. Bombay, Clifford et Cie, 1898.

Dr (Miss) Alice Corthorn. — Report on anti-plague inoculation work in the Dharwar District *Government Central Press*, Bombay, 1898.

W.-M. Haffkine. — On preventive inoculation. Proceedings of the Royal Society, vol. 65, London, 1899. *Lancet*, 24 juin 1899; *Brit. Med. Journ.*, 1er juillet 1899.

C. Balfour Stewart. — Preliminary note on some experiments to determine the comparative efficacy of the different constituents of Haffkine's plague prophylactic. *Brit. med. Journ.*, 2 septembre 1899.

F.-G.-H. Anderson. I. C. S. — Statistics relating to inoculation round about Nagar. Report to the collector, Ahmednagar. *Gov. Centr. Press*, Bombay, 1899.

C. Hudson, I. C. S. — Ahmednagar Inoculation Statistics. *Gov. Centr. Press*, Bombay, 1900.

Major C.-J. Sarkies, I. M. S. — Inoculation and plague operations in Ahmednagar and district during the epidemic of 1899. *Gov. Centr. Press*, 1900.

Major W.-B. Bannerman, I. M. S — Statistics of inoculations with Haffkine's anti-plague vaccine, 1897-1900. *Gov. Centr. Press*, Bombay, 1900.

C. Balfour Stewart. — Experiments to determine the efficacy of different constituents of Haffkine's plague prophylactic. *Brit. Med. Journ*, 3 mars 1900.

S. Mullannah. — The constituents of Haffkine's anti-plague vaccine. *Brit. Med. Journ.*, 12 mai 1900.

W.-M. Haffkine — On the present condition of manufacture of the plague prophylactic. *Gov. Centr. Press*, Bombay, 1900.

Captain J.-K. Condon, J. S. C., Under-Secretary to Government. — The Bombay Plague. *Education Society's Steam Press*, Bombay, 1900.

S.-M. Mehta. — Report on the effects of inoculation among the Jewish community at Aden with Haffkine's anti-plague vaccine. *Gov. Centr. Press*, Bombay, 1901.

Report of the Indian Plague Commission. London, 1900-1901.

Report of the Dharwar inoculation investigation committee. *Gov. Centr. Press*, Bombay, 1901.

W.-M. Haffkine. — On the inoculation statistics as reported from large towns. Appendix to the report of the Dharwar inoculation investigation committee. *Ibid.*

Report of the Municipal Commissioner on the plague in Bombay for the year ending 31st may 1900. *The Times of India Press*, 1901.

Lieutenant-général C.-J Burnet. — Report on the plague operations carried out in Poona cantonment for the half-year ending 31 st december 1900. *Gov. Centr. Press*, Bombay, 1901.

W.-M. Haffkine. — Observations on the plague inoculations in Poona cantonment, for the half-year ending 31 st december 1900. *Ibid.*

Major W -B. Bannerman, I. M. S. — Inoculation and the incubation stage of plague. *Centralbl. f. Bakter.*, 24 juin 1901 ; *Brit. med. Journal*, 14 septembre 1901.

W.-M. Haffkine. — The health of the inoculated. *Times of India Press*, Bombay, juin 1901.

Annual Reports of the Parsi Panchayat, on the Plague operations carried out by the Parsi Charity Funds Association, Bombay.

The Parsi inoculation investigation committee. Anti-plague inoculation among the Parsis of Bombay. Bombay, mars 1902.

Major W.-B. Bannerman, I. M. S. — The Plague Research Laboratory of the Government of India, Parel, Bombay *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, vol. XXIV, part II.

Dr A. Vigoura. — Contribution à la symptomatologie, la prophylaxie et la thérapie de la peste chez l'homme. *Le Médecin Pratique*, Saint-Pétersbourg, 1902 (en russe).

Dr A. Vigoura. — L'inoculation de la lymphe de Haffkine pendant l'incubation de la peste. *Ibidem* (en russe).

A.-E. Wright. — Notes on the treatment of furunculosis, sycosis and acne by the inoculation of a staphylococcus vaccine. *Lancet*, 29 mars 1902.

James Drummond Burch — The plague. Its diffusive tendency. Haffkine's anti-plague virus. *New-York med. Journ.*, 20 septembre 1902.

Dr Hornabrook. — Sur les inoculations antipesteuses aux Indes (en anglais). *Australian Med. Gaz.*, 20 décembre 1902.

W. M. Haffkine — Summarised report on the Bombay Plague Research Laboratory for 1896-1902. *Gov. Central Press*, Bombay, 1903.

Major E. Wilkinson, I. M. S., Chief Plague Medical Officer, Punjab. — Report on inoculation in the plague infected areas in the Punjab and its dependencies, from october 1900 to september 1901. *Punjab Government Press*, Lahore. 1903.

J -W. Miller, M. D. — Some observations on over 6.000 inoculations against plague. *Lancet*, 12 décembre 1903.

Charles E.-P. Forsyth. — Inoculation with Haffkine's plague prophylactic : a review of 30.609 cases. *Ibidem*.

Major E Wilkinson, I. M. S — Report on plague in the Punjab from october 1st 1901, to september 30th 1902, being the fifth season of plague in the Province. *Punjab Gov. Press*, Lahore, 1904.

Major E. Wilkinson, I. M. S. — Report on plague and inoculation in the Punjab from october 1st, 1902, to september 30th, 1903, being the sixth season of plague in the Province. *Punjab Gov. Press*, Lahore, 1904.

W.-M. Haffkine. — Summarised report of the Plague Research Laboratory for 1902-1904. *Gov. Centr. Press*, Bombay, 1904.

Captain S. Browning Smith, I. M. S. — Report on plague and inoculation operations, Amritsar district, 1st october 1902 to 20th june 1903. *Ind. Med. Gaz.*, Calcutta, juin 1904.

..AVAL — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET Cie.